

## アミロイド線維を形成する物質の濃度依存性に関する理論的研究

西川直宏<sup>1,2)\*</sup>, 榮慶丈<sup>1)</sup>, 岡本祐幸<sup>1,3,4,5)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻（物理系），

<sup>2)</sup>分子科学研究所理論計算分子科学研究領域，

<sup>3)</sup>名古屋大学大学院理学研究科構造生物学研究センター，

<sup>4)</sup>名古屋大学大学院工学研究科計算科学連携教育研究センター，

<sup>5)</sup>名古屋大学情報基盤センター

\*E-mail: nnishi@tb.phys.nagoya-u.ac.jp

蛋白質の自己凝集、及びミスフォールディングは、アルツハイマー病をはじめとするアミロイドーシスと呼ばれる疾患群の原因であると考えられている。アルツハイマー病の原因に関してアミロイド仮説というよく知られた仮説があり、この仮説によれば、アミロイドベータと呼ばれる 42 残基前後の蛋白質が原因物質として有力である[1]。我々はこれまでに、アミロイドベータの一部のフラグメントが凝集する様子に着目し、分子動力学計算を行ってきた[2]。

アミロイドの様な系を想定する場合、複数の蛋白質が集まった状況を考える事となる。この様な場合、どれだけの大きさの入れ物の中にどれだけの量の蛋白質が入っているか、即ち濃度に対して配慮する必要があり、濃度が変われば蛋白質の振る舞いも変わりうる。また近年、実験グループによりアミロイド線維の形成に対する濃度の重要性も示唆されている[3]。これを議論するために我々は、アミロイドベータの 25 残基から 35 残基部分のフラグメント( $A\beta_{25-35}$ )が 8 本存在する系(Fig. 1)に対して、系全体の重心からある一定距離以上離れた分子に、重心方向に引き戻す様な拘束力をかける事により、体積及び濃度を定義した。そして、拘束力が加わり始める距離を変えたシミュレーションをいくつか行い(Fig. 2, Fig. 3)、それらと比較することにより濃度依存性を見積もった。ここで、今回用意したフラグメント部分 $A\beta_{25-35}$ は、これらだけでアミロイド線維を形成する事が実験で既に示されているフラグメントである[4,5]。

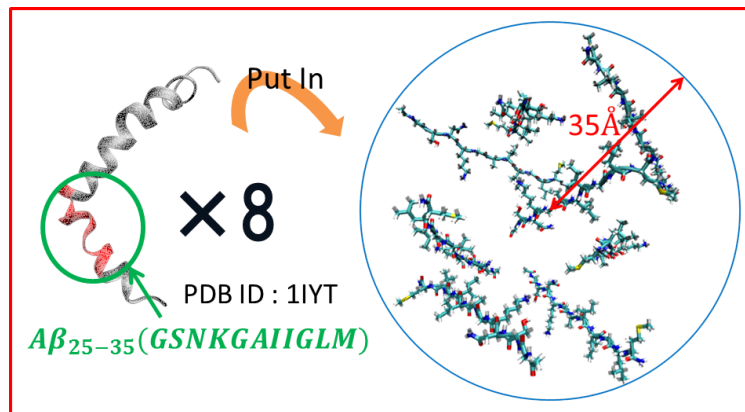


Fig. 1: Initial Structure of our simulations

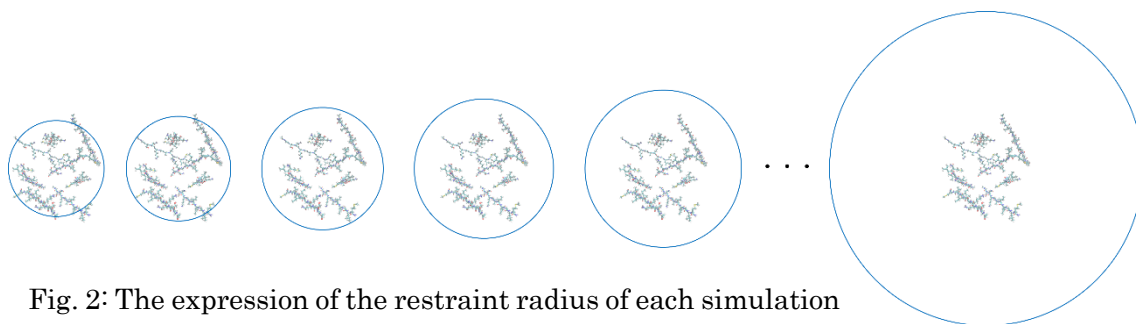


Fig. 2: The expression of the restraint radius of each simulation

Restraint radius (Å)
27.5
30.0
35.0
40.0
45.0
50.0
60.0
70.0
90.0

Fig. 3:  
Each restraint value

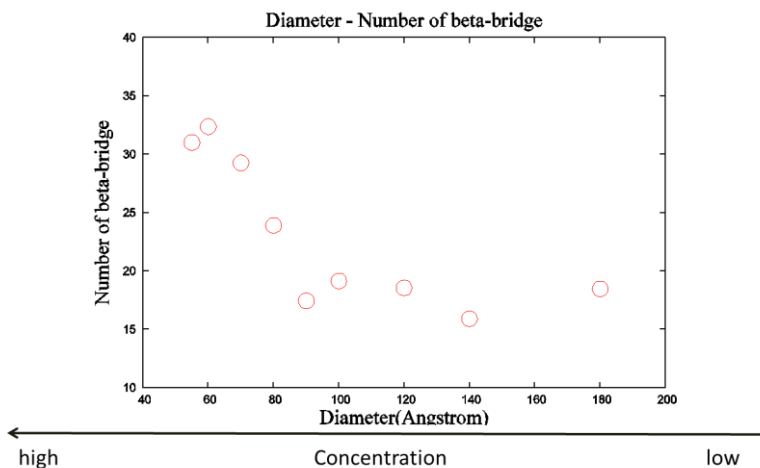


Fig. 4: The concentration dependency of the beta-bridge number in the systems

シミュレーションの手法としては、レプリカ交換分子動力学法[6]と呼ばれる計算手法を用いた。この手法により、効率の良い構造サンプリングが可能となる。

Fig. 4 に、我々のシミュレーションから得られたデータの一部を示す。この図は横軸として拘束のかかり始める直径の値、縦軸として系全体に含まれる分子間ベータブリッジの数をとっている。拘束のかかり始める直径が大きくなるほど濃度は高くなるため、この図はベータ構造の数が濃度の上昇とともに増えるという、濃度依存性があることを示している。

[1] F. Chiti, and C. M. Dobson, *Annual Review of Biochemistry* **75**, 333-366 (2006).

[2] N. Nishikawa, P. H. Nguyen, P. Derreumaux, and Y. Okamoto, *Molecular Simulation* **40** (2014), in press.

[3] Y. Yoshimura, Y. Lin, H. Yagi, Y. Lee, H. Kitayama, K. Sakurai, M. So, H. Ogi, and Y. Goto, *Proceedings of National Academy of Sciences USA* **109**, 14446-14451 (2012).

[4] E. Terzi, G. Hölzemann, and J. Seelig, *Biochemistry*, **33**, 7434-7441 (1994).

[5] L. C. Serpell, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1502**, 16-30 (2000).

[6] Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **314**, 141-151 (1999).